

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. August 2009 (27.08.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2009/103484 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
C07C 243/38 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/001099
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Februar 2009 (17.02.2009)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2008 010 361.6  
18. Februar 2008 (18.02.2008) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FUCHSS, Thomas [DE/DE]; Jahnstr. 12, 64625 Bensheim-Auerbach (DE).  
GERICKE, Rolf [DE/DE]; Mozartstr. 19, 64342 See-

heim-Jugenheim (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE). LANG, Florian [DE/DE]; Im Rotbad 52, 72076 Tuebingen (DE). LANG, Philipp [DE/DE]; Im Rotbad 52, 72076 Tuebingen (DE). LANG, Karl [DE/DE]; Im Rotbad 52, 72076 Tuebingen (DE).

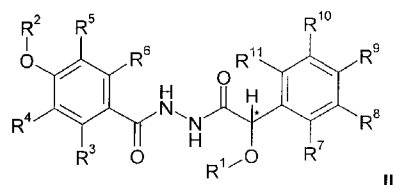
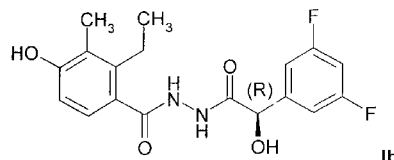
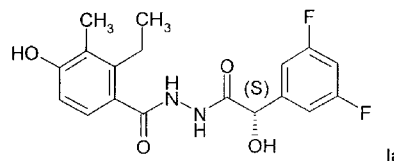
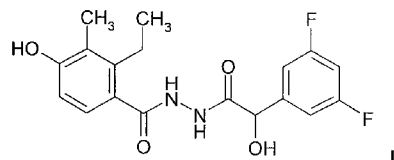
(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SGK1 INHIBITORS FOR THE PROPHYLAXIS AND/OR THERAPY OF VIRAL DISEASES AND/OR CARCINOMAS

(54) Bezeichnung: SGK1-INHIBITOREN ZUR PROPHYLAXE UND/ODER THERAPIE VON VIRALEN ERKRANKUNGEN UND/ODER KARZINOMEN



(57) Abstract: The present invention relates to a compound of formulas I, Ia, and Ib, and to the pharmaceutically suitable tautomers, salts, stereoisomers, and the enantiomers thereof, including the mixtures thereof in all ratios. The present invention further relates to compounds of formula II for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases and/or carcinomas, where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> independently of each other are H, CHO, or acetyl, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> independently of each other are H, A, OSO<sub>2</sub>A, HaI, NO<sub>2</sub>, OR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, CN, O-COA, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>12</sup>, O-[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>COOR<sup>12</sup>, SO<sub>3</sub>H, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, -CO-Ar, O-[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>C≡CH, O-[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>C≡CH, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>12</sup>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, O-[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, O-[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>CONR<sup>12</sup>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>12</sup>COA, NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>A, N(SO<sub>2</sub>A)<sub>2</sub>, COR<sup>12</sup>, S(O)<sub>m</sub>Ar, SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>, or S(O)<sub>m</sub>A, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> together also are CH=CH-CH=CH, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> or R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together also are alkylene having 3, 4, or 5 C atoms, wherein one or two CH<sub>2</sub> groups may be substituted by oxygen, A is unbranched or branched alkyl having 1-6 C atoms, wherein 1-7 H atoms may be substituted by F, or cyclic alkyl having 3-7 C atoms, Ar is unsubstituted phenyl, naphthyl, or biphenyl or phenyl, naphthyl, or biphenyl once, twice, or three times substituted by HaI, A, OR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Phenyl, CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>12</sup>COA, NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, -[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>12</sup> and/or -O[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>COOR<sup>12</sup>, Het is a one or two-core, saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O, and/or S atoms, which may be substituted once, twice, or three times by HaI, A, OR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>12</sup>, CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>12</sup>COA, NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, =S, =NR<sup>12</sup>, and/or =O (carbonyl oxygen), R<sup>12</sup> is H or A, HaI is F, Cl, Br, or I, m is O, 1 or 2, n is O, 1, 2 or 3, o is 1, 2 or 3, for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases and/or carcinomas, and to the pharmaceutically suitable tautomers, salts, stereoisomers, and the enantiomers thereof, including the mixtures thereof in all ratios.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2009/103484 A1



**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I, Ia und Ib, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Tautomere, Salze, Stereoisomere und die Enantiomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung auch Verbindungen gemäß der Formel II zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen, worin  $R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, CHO oder Acetyl,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander H, A,  $OSO_2A$ ,  $HaI$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ , CN, O-COA,  $-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_oCOOR^{12}$ ,  $SO_3H$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nAr$ ,  $-CO-Ar$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_nAr$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nHet$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nCONR^{12}N(R^{12})_2$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_oCONR^{12}N(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}COA$ ,  $NR^{12}CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}SO_2A$ ,  $N(SO_2A)_2$ ,  $COR^{12}$ ,  $S(O)_mAr$ ,  $SO_2NR^{12}$  oder  $S(O)_mA$ ,  $R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $CH=CH-CH=CH$ ,  $R^3$  und  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  oder  $R^8$  und  $R^9$  zusammen auch Alkylen mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können, A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $HaI$ , A,  $OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $NO_2$ , CN, Phenyl,  $CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}COA$ ,  $NR^{12}CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}SO_2A$ ,  $COR^{12}$ ,  $SO_2N(R^{12})_2$ ,  $S(O)_mA$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$  und/oder  $-O[C(R^{12})_2]_oCOOR^{12}$  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch  $HaI$ , A,  $OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^{12}$ ,  $CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}COA$ ,  $NR^{12}SO_2A$ ,  $COR^{12}$ ,  $SO_2NR^{12}$ ,  $S(O)_mA$ ,  $=S$ ,  $=NR^{12}$  und/oder  $=O$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,  $R^{12}$  H oder A,  $HaI$  F, Cl, Br oder I, m O, 1 oder 2, n O, 1, 2 oder 3, o 1, 2 oder 3 bedeuten, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Tautomere, Salze, Stereoisomere und die Enantiomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

BeschreibungSGK1-Inhibitoren zur Prophylaxe und/oder Therapie von viralen Erkrankungen  
und/oder Karzinomen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, welche SGK1 (serum and glucocorticoid dependent kinase 1) hemmen, zur therapeutischen Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen.

10

Die Serum- und Glucocorticoid-abhängige Kinase-1 (SGK1, serum and glucocorticoid dependent kinase1) ist ein in eukaryotischen Zellen ubiquitär vorkommendes Protein. SGK1 steht dabei unter der Kontrolle von zellulärem Stress, wie beispielsweise Zellschrumpfung, und Hormonen, wie beispielsweise  
15 Gluco- und Mineralcorticoiden. SGK1 wird durch Insulin und Wachstumsfaktoren über Phosphatidylinositol-3-Kinase und PDK1 (3-Phosphoinositide dependent kinase-1) aktiviert.

SGK1 wurde ursprünglich aus Rattenmammakarzinomazellen kloniert (Webster  
20 MK, Goya L, Firestone GL. J. Biol. Chem. 268 (16): 11482-11485, 1993; Webster MK, Goya L, Ge Y, Maiyar AC, Firestone GL. Mol. Cell. Biol. 13 (4): 2031-2040, 1993). Die humane Kinase hSGK wurde als zellvolumenreguliertes Gen aus Leberzellen kloniert (Waldegger S, Barth P, Raber G, Lang F. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 4440-4445, 1997). Es zeigte sich, daß die  
25 Rattenkinase (Chen SY, Bhargava A, Mastroberardino L, Meijer OC, Wang J, Buse P, Firestone GL, Verrey F, Pearce D. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 2514-2519, 1999; Naray-Fejes-Toth A, Canessa C, Cleaveland ES, Aldrich G, Fejes-Toth G. J. Biol. Chem. 274: 16973-16978, 1999) den epithelialen Na<sup>+</sup>-Kanal (ENaC) stimuliert. Weiter wurde gezeigt, daß eine gesteigerte Aktivität  
30 des ENaC mit Hypertonie einhergeht (Warnock DG. Kidney Int. 53 (1): 1824, 1998).

Die hSGK wird auch im Gehirn exprimiert (Waldegger S, Barth P, Raber G, Lang F. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 4440-4445, 1997), wo sie die  
35 spannungsabhängigen K<sup>+</sup>-Kanäle Kv1.3 reguliert. Es wurde gezeigt, daß diese

K<sup>+</sup>-Kanäle des Kv1.3-Typs involviert sind in der Regulation der neuronalen Erregbarkeit (Pongs O. *Physiol. Rev.* 72: 69-88, 1992), der Regulation von Zellproliferation (Cahalan MD und Chandy KG. *Cur. Opin. Biotech.* 8 (6): 749-756, 1997) sowie der Regulation von apoptotischem Zelltod (Szabo I, Gulbin E, Apfel H, Zhan X, Barth P, Busch AE, Schlottmann K, Pongs O, Lang F. *J. Biol. Chem.* 271: 20465-20469, 1999; Lang F, Szabo I, Lepple-Wienhues A, Siemen D, Gulbins E. *News Physiol. Sci.* 14: 194-200, 1999). Kv1.3 ist ferner wichtig bei der Regulation der Lymphozytenproliferation und -funktion (Cahalan MD und Chandy KG, *Cur. Opin. Biotech.* 8 (6): 749-756, 1997). Es wurden zwei weitere Mitglieder der SGK-Familie kloniert, die SGK2 und SGK3 (Kobayashi T, Deak M, Morrice N, Cohen P. *Biochem. J.* 344: 189-197, 1999). Ferner zeigte sich, dass die SGK eine Serin-Threonin-Proteinkinase-Familie bilden, die transkriptionell und posttranskriptionell reguliert werden können. Wie die SGK1, werden auch die SGK2 und SGK3 durch z. B. Insulin und IGF1 über den PI3-Kinase-Weg aktiviert. Eine vollständige Charakterisierung der SGK Proteinfamilie hat aber bis jetzt nicht stattgefunden.

In der Zwischenzeit ist SGK1 auch als Target für diverse therapeutische und diagnostische Anwendungen bekannt.

In der DE 197 08 173 konnte beispielsweise gezeigt werden, daß die hSGK1 bei vielen Erkrankungen, die durch Zellvolumenänderung pathophysiologisch beeinflußt werden, wie beispielsweise Hybernatriämie, Hyponatriämie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hyperkatabolismus, hepatische Encephalopathie und mikrobielle oder virale Infektionen, ein beträchtliches diagnostisches Potential besitzt.

In der DE 199 17 990 sind Kinase-Hemmstoffe, wie beispielsweise Staurosporin, Chelerythrin oder transdominant inhibitorische Kinase beschrieben worden, die bei der Therapie zellvolumenabhängiger Erkrankungen eingesetzt werden können.

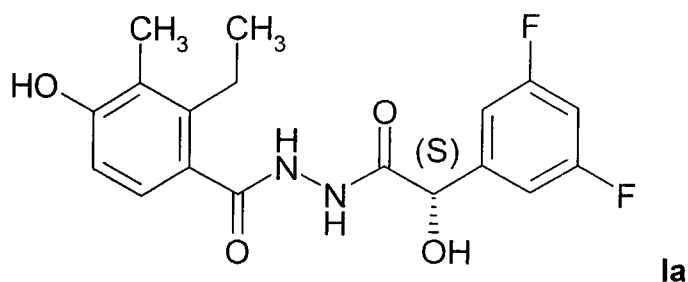
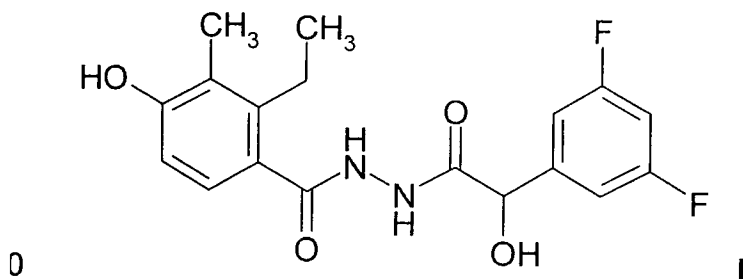
Darüber hinaus ist aus der WO 2004/079003 A1 die Verwendung von SGK1 als diagnostisches und therapeutisches Target für Koagulopathien, Angiopathien, pulmonale Hypertonie und Arteriosklerose bekannt.

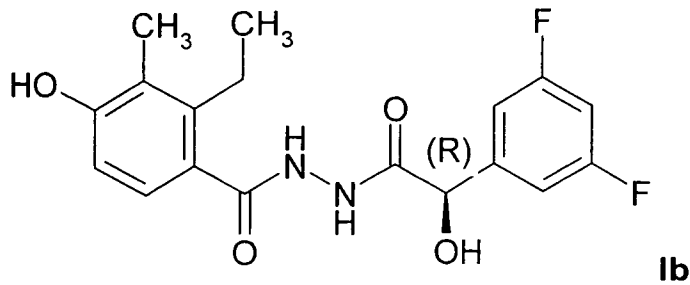
Die Rolle von SGK1 bei der Entstehung von Tumoren wird in der Fachliteratur dagegen sehr kontrovers und widersprüchlich diskutiert.

- 5 Die Erfindung stellt sich nun die Aufgabe, weitere neue therapeutische und diagnostische Anwendungsgebiete unter Verwendung von SGK1 als Zielmolekül (Target) bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und II. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder 5 Dihydrate oder Alkoholate.

Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel I und seiner Enantiomere der Formel Ia (S-Konfiguration) und Formel Ib (R-Konfiguration):





sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Tautomere, Salze, Stereoisomere und die Enantiomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Bei der in Formel I dargestellten Verbindung handelt es sich um 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-

hydrazid. Vorzugsweise wird diese Verbindung als Arzneimittel verwendet.

Besonders bevorzugt wird die durch Formel I dargestellte Verbindung zur

0 Prophylaxe und/oder Behandlung von viraler Hepatitis eingesetzt.

Überraschenderweise konnte nämlich festgestellt werden, dass es sich bei der

Verbindung gemäß Formel I um einen Inhibitor von SGK1 handelt. Des

Weiteren konnte erfolgreich nachgewiesen werden, dass sich besagte

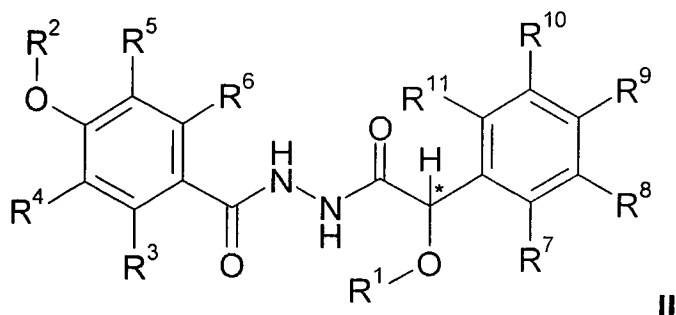
Verbindung zur Therapie von viralen Erkrankungen und karzinomatösen

5 Erkrankungen eignet. Die Herstellung der Verbindung gemäß Formel I wird im

Folgenden noch ausführlich beschrieben.

Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel II

0



worin

5  $R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, CHO oder Acetyl,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$

$R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander

H, A,  $OSO_2A$ , Hal,  $NO_2$ ,  $OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ , CN, O-COA,

$-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_oCOOR^{12}$ ,  $SO_3H$ ,

5

$-[C(R^{12})_2]_nAr$ ,  $-CO-Ar$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_nAr$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nHet$ ,

$-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$ ,  $-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$ ,

$-[C(R^{12})_2]_nCONR^{12}N(R^{12})_2$ ,  $O-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$ ,

$O-[C(R^{12})_2]_oCONR^{12}N(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}COA$ ,  $NR^{12}CON(R^{12})_2$ ,

$NR^{12}SO_2A$ ,  $N(SO_2A)_2$ ,  $COR^{12}$ ,  $S(O)_mAr$ ,  $SO_2NR^{12}$  oder

0

$S(O)_mA$ ,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $CH=CH-CH=CH$ ,

$R^3$  und  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$

oder  $R^8$  und  $R^9$  zusammen auch Alkylen mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können,

5

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,

0

$OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $NO_2$ , CN, Phenyl,  $CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}COA$ ,

$NR^{12}CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}SO_2A$ ,  $COR^{12}$ ,  $SO_2N(R^{12})_2$ ,  $S(O)_mA$ ,

$-[C(R^{12})_2]_n-COOR^{12}$  und/oder  $-O[C(R^{12})_2]_o-COOR^{12}$

substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder

5

aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $NO_2$ , CN,

$COOR^{12}$ ,  $CON(R^{12})_2$ ,  $NR^{12}COA$ ,

$NR^{12}SO_2A$ ,  $COR^{12}$ ,  $SO_2NR^{12}$ ,  $S(O)_mA$ ,  $=S$ ,  $=NR^{12}$  und/oder

$=O$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

)

$R^{12}$  H oder A,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2 oder 3,

o 1, 2 oder 3

bedeuten, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Tautomere, Salze, Stereoisomere und die Enantiomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Bei den Verbindungen gemäß der Formel II kann es sich auch um deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, handeln.

0 Bezüglich weiterer Eigenschaften und Merkmale sowie der Herstellung von Vertretern dieser Verbindungsklasse wird auf die WO 2007/093264 A1 der Anmelderin Bezug genommen, deren Offenbarungsgehalt vollständig durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der vorliegenden Beschreibung gemacht wird.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen gemäß der Formel II aus 4-Hydroxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-hydroxy-2-(3,4-difluor-phenyl)-acetyl]-hydrazid und 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid ausgewählt. Vorzugsweise handelt es sich um die zuletzt genannte Verbindung gemäß Formel I, deren  
0 Herstellung, wie bereits erwähnt, im Folgenden noch dargestellt wird.

Die viralen Erkrankungen sind vorzugsweise aus der Gruppe lymphozytäre Choriomeningitis, virale Hepatitis, virale Myocarditis, Aids, Herpes, Papilloma und virale Lungenentzündung ausgewählt. Unter Herpes und Papilloma sollen  
5 im Sinne der vorliegenden Erfindung Infektionen bzw. Infektionserkrankungen verstanden werden, die durch Herpes- bzw. Papilloma-Viren verursacht werden.

Die Karzinome sind bevorzugt aus der Gruppe Colonkarzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom und Lungenkarzinom ausgewählt.

0

Weiterhin können die Verbindungen gemäß Formel II in Form von pharmazeutischen Formulierungen vorliegen. Derartige pharmazeutische Formulierungen können zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem, rektalem, nasalem, topischem, vaginalem oder  
5 parenteralem Wege, angepasst werden. Derartige Formulierungen können mit

Hilfe auf dem pharmazeutischen Gebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise die besagten Verbindungen mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht werden.

- 5 Bezüglich weiterer Merkmale und Einzelheiten zu den pharmazeutischen Formulierungsmöglichkeiten der Verbindungen gemäß Formel II wird ebenfalls auf die WO 2007/093264 A1 verwiesen.

0 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Menschen oder Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge  
5 einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag, im besonderen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche  
0 Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so dass die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil  
5 der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung per se bestimmt werden. Es lässt sich annehmen, dass ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, oben erwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

0 Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von Verbindungen gemäß der Formel II zur Herstellung eines Arzneimittels, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen. Bezüglich weiterer Merkmale und Einzelheiten wird auf die bisherige Beschreibung verwiesen.

Die Erfindung betrifft schließlich auch ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Verbindungen gemäß der Formel II. Der Ausdruck „therapeutisch wirksame Menge“ bedeutet  
5 dabei eine Menge von besagten Verbindungen bzw. darauf basierenden Arzneimitteln oder Pharmazeutika, welche, verglichen zu einem entsprechenden Patienten, der diese Menge nicht erhalten hat, folgendes bewirkt: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines  
0 Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung. Bezüglich weiterer Merkmale und Einzelheiten wird ebenfalls auf die bisherige Beschreibung Bezug genommen.

5 Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die in der WO 2006/105850 A1 der Anmelderin beschriebenen und durch die Formel I dargestellten Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen. Bezüglich weiterer Eigenschaften und Merkmale sowie der Herstellung dieser Verbindungen wird auf die WO 2006/105850 A1 der  
0 Anmelderin Bezug genommen, deren Offenbarungsgehalt vollständig durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der vorliegenden Beschreibung gemacht wird.

Die bestehenden und weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der  
5 nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung mit den Unteransprüchen und den Figuren. Hierbei können die einzelnen Merkmale jeweils für sich oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein.

0

5 In den Abbildungen zeigen:

- Figur 1: eine gesteigerte CD8<sup>+</sup> T-Zellantwort gegen lymphozytäres Choriomeningitis-Virus (LCMV) in SGK1-Knockout-Mäusen,
- 5 Figur 2: virale Replikation von LCMV in verschiedenen Geweben bei SGK1-Knockout-Mäusen und SGK1-Wildtyp-Geschwistermäusen,
- Figur 3: das Ergebnis einer immunohistochemischen Untersuchung auf LCMV-Antigen bei SGK1-Knockout-Mäusen und Wildtyp-  
0 Geschwistermäusen,
- Figur 4: den Einfluss von SGK1 auf den Verlauf von viraler Hepatitis,
- Figur 5: Wirkung eines SGK1-Inhibitors auf den Verlauf einer viralen  
5 Hepatitis,
- Figur 6: die Entwicklung von Colonkarzinomen bei SGK1-Knockout Mäusen im Vergleich zu SGK1-Wildtyp-Mäusen,
- 0 Figur 7: die Hemmung von Colonkarzinomen durch einen SGK1-Inhibitor,
- Figur 8: ein Syntheschema des SGK1-Inhibitors 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-  
5 hyrazid I (EMD 638683)
- Figur 9: ein Syntheschema der enantiomeren SGK1-Inhibitoren 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[(S)-2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (Ia)  
2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[(R)-2-(3,5-difluor-  
0 phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (Ib)

### Beispiele

I. 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (EMD 638683)

Es werden 70.0 g von 2-Ethyl-4-methoxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (A1) in 350 ml Dichlormethan suspendiert. Danach werden 105 ml Bortribromid tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur während 3 Stunden gerührt. Anschließend wird die erhaltene Lösung vorsichtig in einen Liter Eiswasser dekantiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden danach einmal mit 300 ml Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Danach wird der erhaltene Rückstand aus 500 ml Acetonitril unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Es werden 32.2 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 187.4 °C erhalten (MS: 365 (MH<sup>+</sup>), TLC: R<sub>f</sub> = 0.29 (Cyclohexan/Methyl-tert-butyl-ether 1:4, Volumenanteile).

la. 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[(S)-2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid

a) Chromatographische Racemat-Trennung (ohne Fig.):  
500 mg von Beispiel 1 (EMD 638683) werden zu je 4 Portionen in je 5 ml 2-Propanol und 5 ml n-Heptan in der Wärme gelöst. Anschließend werden die Lösungen an 2 seriellen Chiralpak AD (5x20cm) Chromatographiesäulen (Fa. Daicel) mit dem Lösemittelgemisch n-Heptan/2-Propanol (4:1, Volumenanteile; 0,8 ml/min) chromatographiert (Retentionszeit: 6,11 min). Die vereinten Produktfraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt, wobei 245 mg der Titelverbindung analysen- und enantiomerenrein als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 202,3°C erhalten werden. MS: 365 (M+H<sup>+</sup>), 382 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,29 (Cyclohexan/Methyl-tert.-butylether 1:4, Volumenanteile); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30,4° (c = 0,0201g/2 ml Methanol).

b) aus A2:

Die Titelverbindung wird in analoger Weise aus 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[(S)-2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (A2) wie für Verbindung 3 beschrieben hergestellt.

Ib. 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[(R)-2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid

- 5 a) Chromatographische Racemat-Trennung (ohne Fig.):  
500 mg von Beispiel 1 (EMD 638683) werden zu je 4 Portionen in je 5 ml 2-Propanol und 5 ml n-Heptan in der Wärme gelöst. Anschließend werden die Lösungen an 2 seriellen Chiralpak AD (5x20cm) Chromatographiesäulen (Fa. Daicel) mit dem Lösemittelgemisch n-Heptan/2-Propanol (4:1, Volumenanteile;  
0 0,8 ml/min) chromatographiert (Retentionszeit: 9,36 min). Die vereinten Produktfraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt, wobei 250 mg der Titelverbindung als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 203,7°C erhalten werden. MS: 365 (M+H<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,29 (Cyclohexan/Methyl-tert.-butylether 1:4, Volumenanteile); [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -29,7° (c = 0,0184g/2 ml Methanol),  
5 Enantiomerenüberschuss 98,2 %.

b) aus A3:

- 45 mg 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[(R)-2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (A3) werden in 100 ml Methanol gelöst. Anschließend wird die Reaktionslösung am H-Cube® (Fa. ThalesNano) an 10%  
0 Pd/C (55 x 4 mm Kartusche) hydriert (Fluss: 1ml/min, Modus: *full H<sub>2</sub>*, 30°C, Normaldruck). Anschließend wird die Reaktionslösung zur Trockne eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Chromolith® prep RP18e 100-25 mm, Fa. Merck; Lösemittelgradient: Wasser / 1-50 vol.% Acetonitril) aufgereinigt, wobei  
5 10 mg der Titelverbindung nach Gefriertrocknung als amorphes, farbloses Lyophilisat erhalten werden; MS: 751,2 (2M+Na<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,31 (Cyclohexan/Methyl-tert.-butylether 1:4, Volumenanteile), Enantiomerenüberschuss >50 %.

Zwischenverbindungen

0

A1. 2-Ethyl-4-methoxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid

- Es werden 106.0 g 3,5-difluor-phenyl-hydroxy-essigsäurehydrazid (B2) in 820  
5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 104.9 g 2-Ethyl-4-

methoxy-3-methyl-benzoesäure (B1), 153.9 g N-3-dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 42.8 g Hydroxybenzotriazol (HOBt) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird während der Zugabe der vorstehend aufgezählten Verbindungen in einem Eisbad gekühlt. Danach wird die Lösung bei Raumtemperatur während 24 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 3,5 Liter Wasser verdünnt. Die erhaltene Suspension wird während einer Stunde gerührt, anschließend abfiltriert und mit zusätzlichem Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird aus 2,5 Liter Methanol umkristallisiert, wobei 129.0 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 197.1 °C erhalten werden (MS: 401 (MNa<sup>+</sup>)).

A2. 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[(S)-2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid

Die Titelverbindung wird in analoger Weise unter Verwendung von (S)-Methyloxazaborolidin [(S)-Me-CBS] wie für das Zwischenprodukt A3 beschrieben hergestellt.

A3. 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[(R)-2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid

302 mg 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluorphenyl)-2-oxo-acetyl]-hydrazid (B3) werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird binnen 5 min zu einer Lösung aus 49 µl Borandimethylsulfid-Komplex und 55 µl (R)-Methyloxazaborolidin [(R)-Me-CBS, 1-1,5 M in Toluol) in 17 ml Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von (-)78°C zugetropft. Anschließend wird das Kältebad entfernt und die Lösung für 6 h gerührt, wobei die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Danach werden 100 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 40 ml Wasser, 0,1M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet, abgesaugt und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Lösemittelgradient: Wasser / 1-50 vol.% Acetonitril) aufgereinigt, wobei 63 mg der Titelverbindung als farbloser, amorpher Feststoff erhalten werden. MS: 932

(2M+Na<sup>+</sup>); DC: Rf = 0,56 (Cyclohexan/Methyl-tert.-butylether 1:4, Volumenanteile).

### B1. 2-Ethyl-4-methoxy-3-methyl-benzoesäure

5

Es werden 20.0 g von 4-Methoxy-2,3-dimethyl-benzoesäure (C1) in einem Liter Tetrahydrofuran in einer trockenen Stickstoffatmosphäre gelöst und anschließend auf -78 °C gekühlt. Danach werden 300 ml sec.-Butyllithium (1.4 M in Cyclohexan) tropfenweise unter Erhalt einer roten Lösung hinzugegeben.

0

Die rote Lösung wird für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Danach werden 34.5 ml Methyljodid hinzugegeben und die erhaltene Suspension wird ohne Kühlung während einer Stunde gerührt. Anschließend werden 300 ml Wasser hinzugefügt und die Lösung wird unter Verwendung von Ethylacetat zweimal mit je 300 ml Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die wässrige

5

Phase filtriert, das Filtrat in einem Eisbad gekühlt, durch Zugabe von Salzsäure (3.0 M) auf pH 1 eingestellt und für weitere 30 Minuten gerührt. Danach wird die Suspension filtriert und mit Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird im Vakuum bei 110 °C getrocknet, wobei 20.9 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 180 °C erhalten werden (MS: 195.2

0

(MH<sup>+</sup>)).

### B2. 3,5-Difluor-phenyl-hydroxy-essigsäurehydrazid

5

Es werden 5.0 g 3,5-difluor-phenyl-hydroxy-essigsäuremethylester (C2) in 45.0 ml 2-Propanol gelöst. Danach werden 1.32 ml Hydrazinhydrat tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung während 18 Stunden unter Rückfluss gehalten. Anschließend wird die Lösung zur Trockene eingeeengt und der erhaltene Rückstand durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel gereinigt (Gradient zur Eluierung: Ethylacetat/ 0-20.0 Vol.% Methanol), wobei 3.70 g der

0

Titelverbindung als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 119.3 °C erhalten werden (MS: 202.8 (MH<sup>+</sup>)).

### B3. 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluorphenyl)-2-oxo-acetyl]-hydrazid

5

172 mg 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid (C3) werden in 0,9 ml Dimethylsulfoxid und 28 ml Dichlormethan unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre gelöst. Anschließend werden 185 mg Triacetoxy-Perjodinan (Dess-Martin Reagenz) zugegeben. Die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml Dichlormethan und 30 ml 0,5M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird anschließend mit 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abgesaugt und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels Flashsäulenchromatographie an Kieselgel (Lösemittelgradient: Cyclohexan / 0-30 vol.% Methyl-tert.-butylether) aufgereinigt, wobei 163 mg der Titelverbindung als amorpher Feststoff erhalten werden; MS: 452,7 (2M+H<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1, Volumenanteile).

#### 5 C1. 4-Methoxy-2,3-dimethylbenzoesäure

Es werden 60.0 g 2,3-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd (D1) in 1.20 l Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 131.5 g Natriumdihydrogenphosphat und 132.2 g Natriumchlorit in 480 ml Wasser tropfenweise hinzugegeben, wobei die Temperatur des Reaktionsansatzes unterhalb von 40 °C gehalten wird. Danach wird die Reaktionsmischung für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension mit 2.0 l Wasser verdünnt und für eine weitere Stunde gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 100 °C getrocknet. Es werden 65.0 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 214 °C erhalten (MS: 181.2 (MH<sup>+</sup>)).

#### C2. 3,5-Difluor-phenyl-hydroxy-essigsäuremethylester

Es werden 25.0 g 3,5-Difluor-phenyl-hydroxy-essigsäure (D2) in 325 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 3,9 g Borsäure hinzugegeben und die Reaktionsmischung während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die erhaltene Lösung zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird unter Verwendung von 100 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, und  
 5 filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt, wobei 25.5 g der  
 Titelverbindung als Rohprodukt erhalten. Umkristallisation aus 17 ml Ethylacetat  
 und 170 ml Cyclohexan ergeben 23.5 g der reinen Verbindung C2 mit einem  
 5 Schmelzpunkt von 61.8 °C (MS 201.9 (M<sup>+</sup>)).

C3. 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluorphenyl)-2-  
 hydroxy-acetyl]-hydrazid

Verbindung C3 wird in analoger Weise der zu A1 beschriebenen Herstellung  
 10 ausgehend von 4-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure und  
 Zwischenprodukt B2 synthetisiert.

D1. 2,3-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd

5 Die Verbindung D1 wurde von ABCR GmbH & Co. KG bezogen.

D2. 3,5-Difluor-phenyl-hydroxy-essigsäure

0 Die Verbindung D2 wurde von Sigma-Aldrich Co. bezogen.

#### Biochemischer Assay

Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen  
 wurden in dem unten beschriebenen Assay geprüft, und es wurde gefunden,  
 dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus  
 5 der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden  
 (siehe z.B. Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem.  
 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al.,  
 Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427;  
 Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

0 Die Hemmung der SGK1 Proteinkinase kann im Filterbindungsverfahren  
 bestimmt werden.

#### Biochemische Daten

Verbindung	SGK1
Nr.	Enzyminhibierung

	IC <sub>50</sub>
I	> 300 nM
Ia	> 300 nM
Ib	< 300nM

### Figurenbeschreibung

In Figur 1 ist ein Dot-Plot von virusspezifischen (Tet-9P 33<sup>+</sup>) CD8<sup>+</sup>T-Lymphozyten im Blut von SGK1-Knockout-Mäusen (SGK1<sup>-/-</sup>, rechtes Dot-Plot) und ihren Wildtyp-Geschwistermäusen (SGK1<sup>+/+</sup>, linkes Dot-Plot) dargestellt. Hierzu wurden SGK1-Knockout-Mäuse und Wildtyp-Geschwister Mäuse jeweils mit 2x 10<sup>6</sup> pfu (plaque forming units) LCMV (Choriomeningitis-Virus) infiziert. Am 8. Tag nach der Infektion wurde das Blut mit Hilfe der sogenannten Tetramer-Technik für virusspezifische CD8<sup>+</sup> T-Zellen gefärbt und anschließend die virusspezifischen CD8<sup>+</sup> T-Zellen mit Hilfe der FACS-Analyse (fluorescence activated cell sorting, Durchflusszytometrie) identifiziert und quantifiziert. Die in Figur 1 dargestellten Dot-Plots dokumentieren eine gesteigerte Immunabwehr gegenüber LCMV bei den SGK1-Knockout-Mäusen.

Figur 2 gibt graphisch die Anzahl von Plaque bildenden Einheiten von LCMV infizierten SGK1-Knockout-Mäusen (SGK1<sup>-/-</sup>, geschlossene Quadrate) und ihren Wildtyp-Geschwistermäusen (WT, offene Quadrate) in verschiedenen Geweben wieder. Hierzu wurden die SGK1-Knockout-Mäuse sowie die Wildtyp-Geschwistermäuse mit jeweils 2x 10<sup>6</sup> pfu (plaque forming units) LCMV infiziert. Am 8. Tag nach der Infektion wurden die Virustiter mit Hilfe des sogenannten plug assays in den verschiedenen Geweben (Nieren-, Lungen-, Milz- und Lebergewebe) analysiert. Auf der Ordinate der in Figur 2 dargestellten Graphiken ist jeweils der dekadische Logarithmus der Anzahl der Plaque bildenden Einheiten (pfu, plaque forming units) aufgetragen. Die in Figur 2 wiedergegebenen Graphiken zeigen, dass bei den SGK1-Knockout-Mäusen die Anzahl der Plaque bildenden Einheiten von LCMV in den verschiedenen Gewebetypen geringer ausfällt als bei den Wildtyp-Geschwistermäusen.

Figur 3 zeigt das Ergebnis einer immunohistochemischen Untersuchung auf LCMV-Antigen bei SGK1-Knockout-Mäusen (SGK1<sup>-/-</sup>, rechts) und Wildtyp-

Geschwistermäusen (links). Hierzu wurden SGK1-Knockout-Mäuse und Wildtyp-Geschwistermäuse jeweils mit  $2 \times 10^6$  pfu LCMV infiziert. Anschließend wurde am 8. Tag nach der Infektion Lebergewebe von SGK1-Knockout-Mäusen und von Wildtyp-Geschwistermäusen immunohistochemisch auf LCMV-Antigen untersucht.

Figur 4 zeigt den Einfluss von SGK1 auf zwei typische Hepatitis-Marker, nämlich das Leberenzym Alanin-Aminotransferase (linke Graphik) und Bilirubin (rechte Graphik). Beide Marker kommen bei einer Hepatitis vermehrt im Lebergewebe vor.

Auf der Ordinate der linken Graphik von Figur 4 ist die Konzentration von Alanin-Aminotransferase (ALT), ausgedrückt in Einheiten pro Liter Gewebeflüssigkeit (U/L), wiedergegeben. Auf der Abszisse ist die Zeit in Tagen wiedergegeben. Auf der Ordinate der rechten Graphik von Figur 4 ist die Bilirubinkonzentration, ausgedrückt in  $\mu\text{mol}$  pro Liter Gewebeflüssigkeit, aufgetragen. Auf der Abszisse ist ebenfalls die Zeit, ausgedrückt in Tagen, wiedergegeben.

Die in Figur 4 dargestellten Graphiken zeigen, dass die Konzentrationen von Alanin-Aminotransferase und Bilirubin bei einer LCMV induzierten Hepatitis in SGK1-Knockout-Mäusen (SGK1<sup>-/-</sup>, geschlossene Quadrate) im Verhältnis zu den entsprechenden Werten in Wildtyp-Geschwistermäusen (WT, offene Quadrate) deutlich erniedrigt sind. Diese Daten belegen, dass sich ein „Ausschalten“ oder eine Hemmung bzw. Inhibierung von SGK1 unter therapeutischen Gesichtspunkten günstig auf den Verlauf der viralen Hepatitis auswirkt. Die in Figur 4 dargestellten Graphiken zeigen darüber hinaus auch, dass SGK3 keine den Verlauf einer viralen Hepatitis begünstigende Wirkung entfaltet (vgl. hierzu die in den Graphiken der Figur 4 abgebildeten geschlossenen Kreise, welche die entsprechenden Werte von SGK3-Knockout-Mäusen (SGK3<sup>-/-</sup>) widerspiegeln). Insgesamt wurden auch in diesem Fall die SGK1-Knockout-Mäuse und die Wildtyp-Geschwistermäuse (sowie die SGK3-Knockout Mäuse) jeweils mit  $2 \times 10^6$  pfu LCMV infiziert.

Die Figur 5 zeigt graphisch den Einfluss des SGK1-Inhibitors 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid auf die Konzentration von Alanin-Aminotransferase sowie von Bilirubin. SGK1-Wildtyp-Mäuse vom Typ 10 C57BL/6 wurden mit Placebo-Futter gefüttert. Nach einer Woche wurde eine Gruppe der Versuchstiere mit dem SGK1-Inhibitor 5 behandelt. Der SGK1-Inhibitor war dem Futter in einem Mischungsverhältnis von 4.46 mg/g Futter beigemischt worden. Dies entspricht einer ungefähren Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht. Der anderen Gruppe wurde weiterhin lediglich das Placebo-Futter verabreicht. Nach einer weiteren Woche wurden 0 die SGK1-Knockout-Mäuse jeweils mit  $2 \times 10^6$  pfu LCMV infiziert, um auf diese Weise eine virale Hepatitis zu induzieren. Die Werte für die Alanin-Aminotransferase wurden 8 Tage nach der Infektion und die entsprechenden Werte für Bilirubin 10 Tage nach der Infektion gemessen. Auf der Ordinate der linken Graphik von Figur 5 ist die Konzentration von Alanin-Aminotransferase 5 wiedergegeben (U/l, Enzymeinheiten pro Liter Gewebeflüssigkeit). Auf der Abszisse ist der Zeitraum von 8 Tagen nach der LCMV-Infektion dargestellt. Auf der Ordinate der rechten Graphik von Figur 5 ist die Bilirubinkonzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) abgebildet. Die Abszisse zeigt den Zeitraum von 10 Tagen nach der LCMV-Infektion an.

0 Die in den Graphiken von Figur 5 wiedergegebenen Ergebnisse demonstrieren, dass die Konzentrationen der Hepatitis-Marker Alanin-Aminotransferase und Bilirubin bei den Versuchstieren, welche vor der Infektion mit dem SGK1-Inhibitor behandelt wurden (offene Quadrate), im Gegensatz zu den nicht mit dem SGK1-Inhibitor behandelten Versuchstieren (geschlossene Quadrate) 5 deutlich erniedrigt sind. Diese Daten belegen, dass der SGK1-Inhibitor den Verlauf von viraler Hepatitis begünstigende Eigenschaften aufweist und damit zur Prophylaxe bzw. Behandlung von viraler Hepatitis eingesetzt werden kann.

7) Figur 6 zeigt die Entwicklung von Colonkarzinomen bei SGK1-Knock-out Mäusen (SGK1<sup>-/-</sup>-Mäusen) im Vergleich zu SGK1-Wildtyp-Mäusen (SGK<sup>+/+</sup>-Mäusen). Hierzu wurden in den Versuchstieren Colontumore chemisch induziert (Wang JG, Wang DF, Lv BJ, Si JM: A novel mouse model for colitis-associated colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine and dextran sulfated sodium. World J Gastroenterol 2004; 10:2958–2962). Ein Teil der Versuchstiere 5

wurde in einem Alter von 8 Wochen drei Zyklen einer chemischen Tumorgenese ausgesetzt. Dazu wurden die Tiere intraperitoneal mit 20 mg/kg 1,2-Dimethylhydrazin (DMH; Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO, USA) behandelt. Beginnend eine Woche später wurde den Tieren drei Mal für 7 Tage destilliertes Wasser mit 30 g/l synthetischem Dextransulfatnatrium (DSS; Molmasse 5000; Wako Pure Chemical Industries Ltd, Japan) und für weitere 14 Tage destilliertes Wasser verabreicht (Dauer insgesamt 3 x (1 + 2 Wochen) = 9 Wochen insgesamt). Der andere Teil der Versuchstiere (Kontrolltiere) wurde stattdessen intraperitoneal per Injektion mit 20 mg/kg einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Lösung versorgt. Alle Mäuse wurden im Alter von 22 Wochen mit Äther anästhesiert und anschließend getötet.

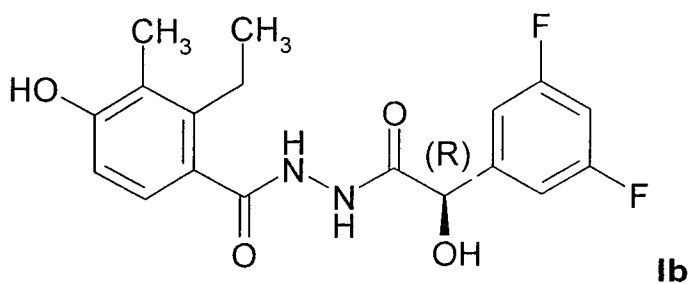
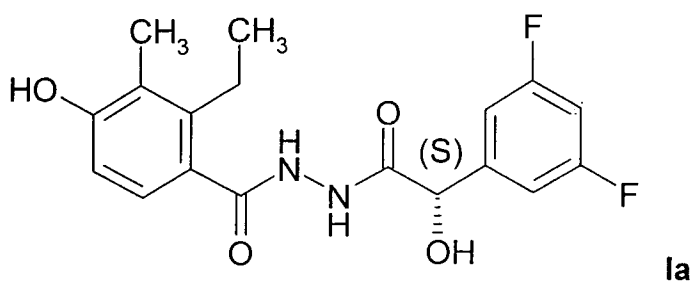
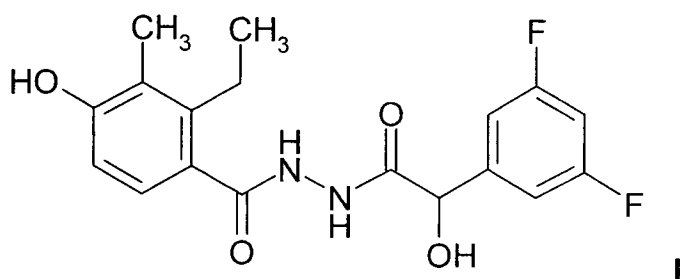
Das in Figur 6 graphisch dargestellte Ergebnis der chemisch induzierten Tumorgenese zeigt deutlich, dass die Empfindlichkeit von SGK1-Knockout-Mäusen (wiedergegeben durch den rechten geschlossenen Balken) im Gegensatz zu SGK1-Wildtyp-Mäusen (wiedergegeben durch den linken offenen Balken) gegen chemisch induzierte Colontumore signifikant herabgesetzt ist. Dieses Ergebnis ist um so überraschender, als die Fachliteratur bezüglich verschiedener Karzinomtypen von einer Herabregulierung von SGK1 in karzinomatösem Gewebe berichtet (Rauhala HE, Porkka KP, Tolonen TT, Martikainen PM, Tammela TL, Visakorpi T: Dualspecificity phosphatase 1 and serum/glucocorticoid-regulated kinase are downregulated in prostate cancer. *Int J Cancer* 2005; Chu S, Rushdi S, Zumpfe ET, Mamers P, Healy DL, Jobling T, Burger HG, Fuller PJ: FSH-regulated gene expression profiles in ovarian tumours and normal ovaries. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:426-433; Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK: Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. *Mol Cells* 2002; 14:382-387), weswegen eigentlich zu erwarten gewesen wäre, dass eine Hemmung von SGK1 das Tumorwachstum fördert.

Figur 7 zeigt graphisch die Wirkung des SGK1-Inhibitors 2-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid auf die Entstehung von Colonkarzinomen. Zunächst wurde eine wie in der Figurenbeschreibung zu Figur 6 beschriebene chemisch induzierte

Tumorgenese durchgeführt. Eine Woche nach der Behandlung wurde für 20 Tage entweder ein Placebo oder der SGK1-Inhibitor verabreicht. Der SGK1-Inhibitor war dem Futter in einem Mischungsverhältnis von 4.46 mg/g Futter beigemischt worden. Dies entspricht einer ungefähren Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht. Die in Figur 7 dargestellte Graphik verdeutlicht, dass im Falle der mit dem SGK1-Inhibitor behandelten Versuchstiere das Wachstum von Colontumoren (rechter geschlossener Balken) im Vergleich zu den unbehandelten Versuchstieren (linker offener Balken) signifikant gehemmt wird.

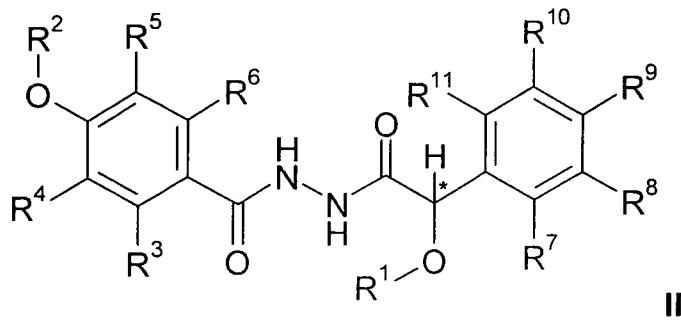
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I, Ia und Ib, insbesondere zur Verwendung als  
5 Arzneimittel:



sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Tautomere, Salze, Stereo-  
isomere und die Enantiomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
5 Verhältnissen.

2. Verbindungen der Formel II



worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, CHO oder Acetyl,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,

5  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander

H, A,  $\text{OSO}_2\text{A}$ , Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{12})_2$ , CN, O-COA,

$-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{COOR}^{12}$ ,  $\text{O-}[C(\text{R}^{12})_2]_0\text{COOR}^{12}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,

$-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{Ar}$ ,  $-\text{CO-Ar}$ ,  $\text{O-}[C(\text{R}^{12})_2]_n\text{Ar}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{Het}$ ,

$-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{O-}[C(\text{R}^{12})_2]_n\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ,

0  $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{CONR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{O-}[C(\text{R}^{12})_2]_n\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ,

$\text{O-}[C(\text{R}^{12})_2]_0\text{CONR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{NR}^{12}\text{COA}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ,

$\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ ,  $\text{COR}^{12}$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{12}$  oder

$\text{S}(\text{O})_mA$ ,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ,

5  $R^3$  und  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$

oder  $R^8$  und  $R^9$  zusammen auch Alkylen mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

0 worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,

$\text{OR}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, Phenyl,  $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{NR}^{12}\text{COA}$ ,

$\text{NR}^{12}\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^{12}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_mA$ ,

5  $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_n\text{-COOR}^{12}$  und/oder  $-\text{O}[C(\text{R}^{12})_2]_0\text{-COOR}^{12}$

substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder

aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,

)  $\text{COOR}^{12}$ ,  $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ,  $\text{NR}^{12}\text{COA}$ ,

$\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^{12}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{12}$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NR}^{12}$  und/oder  
 $=\text{O}$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

$\text{R}^{12}$  H oder A,

Hal F, Cl, Br oder I,

5 m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2 oder 3,

o 1, 2 oder 3

bedeuten, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen  
Erkrankungen und/oder Karzinomen sowie ihre pharmazeutisch  
10 verwendbaren Tautomere, Salze, Stereoisomere und die Enantiomeren,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die  
Verbindungen aus 4-Hydroxy-2-ethyl-3-methyl-benzoesäure-N'-[2-  
15 hydroxy-2-(3,4-difluor-phenyl)-acetyl]-hydrazid und 2-Ethyl-4-hydroxy-3-  
methyl-benzoesäure-N'-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-hydrazid  
ausgewählt sind.
4. Verbindungen nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass  
10 die viralen Erkrankungen aus der Gruppe lymphozytäre Choriomeningitis,  
virale Hepatitis, virale Myocarditis, Aids, Herpes, Papilloma und virale  
Lungenentzündung ausgewählt sind.
5. Verbindungen nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass  
5 die Karzinome aus der Gruppe Colonkarzinom, Mammakarzinom,  
Magenkarzinom und Lungenkarzinom ausgewählt sind.
6. Verwendung von Verbindungen nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder  
0 Behandlung von viralen Erkrankungen und/oder Karzinomen.

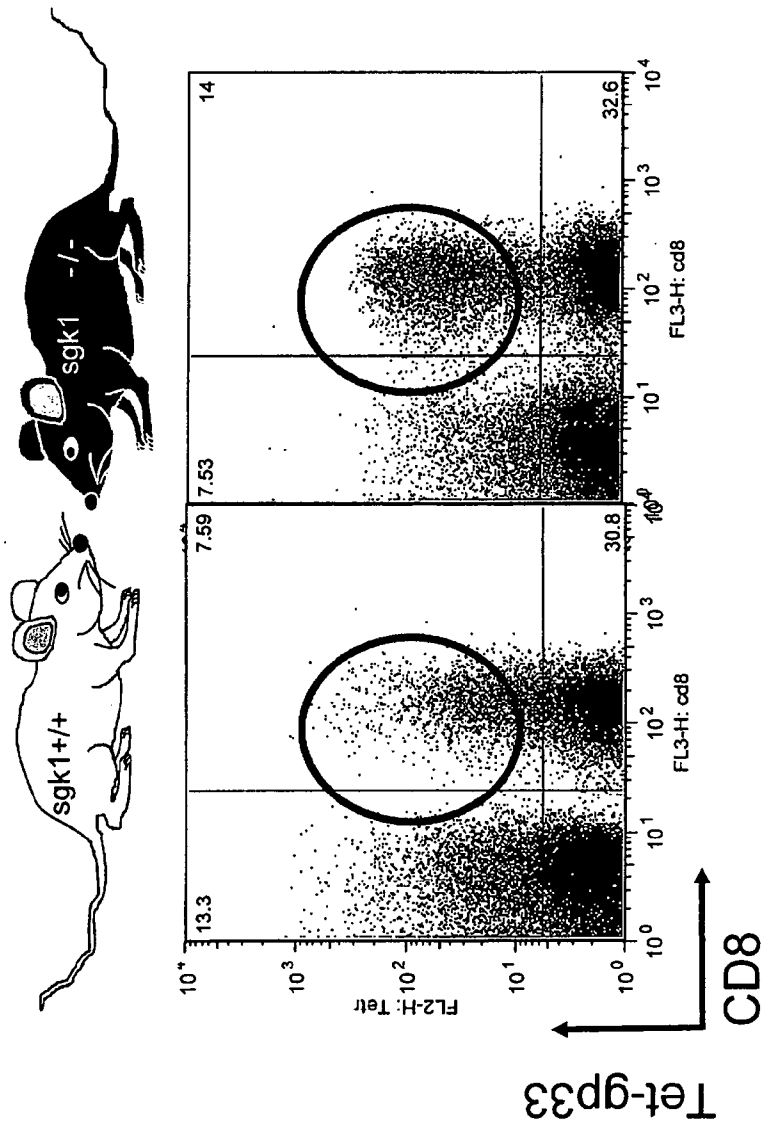


Fig. 1

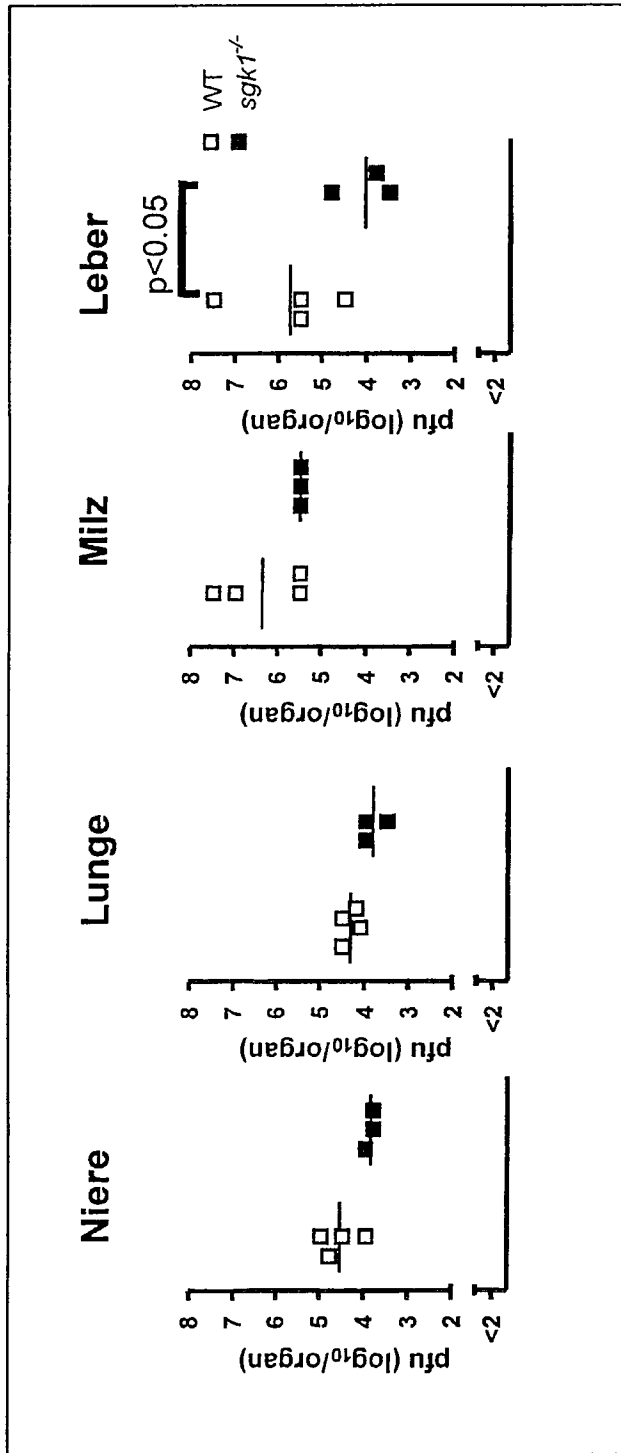


Fig. 2

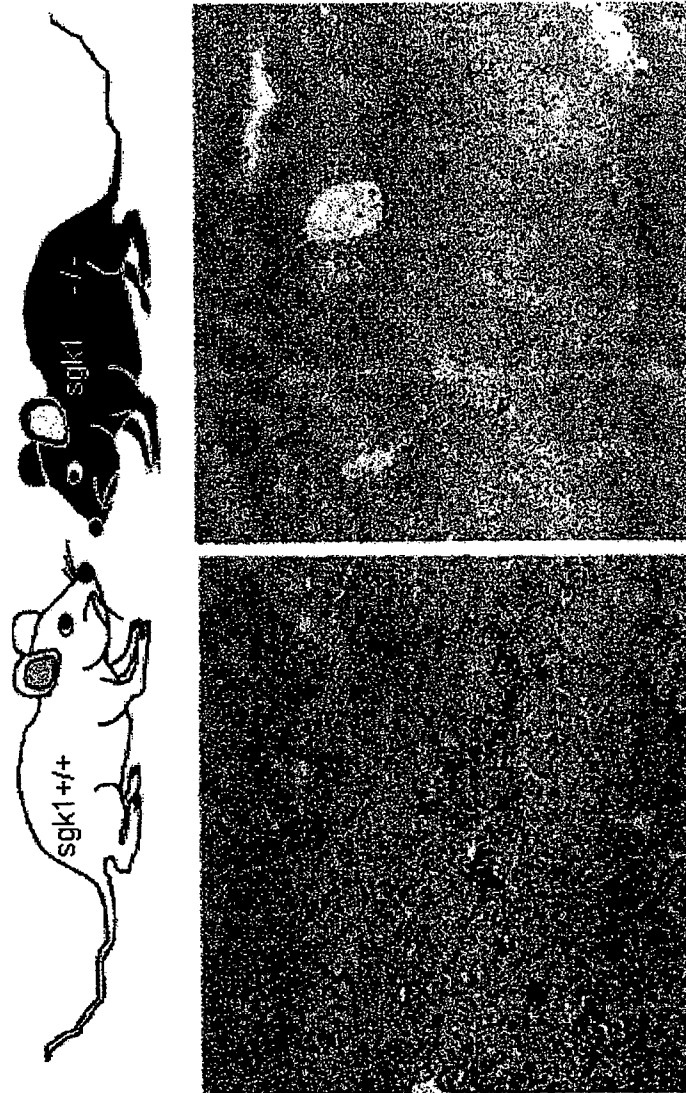


Fig. 3

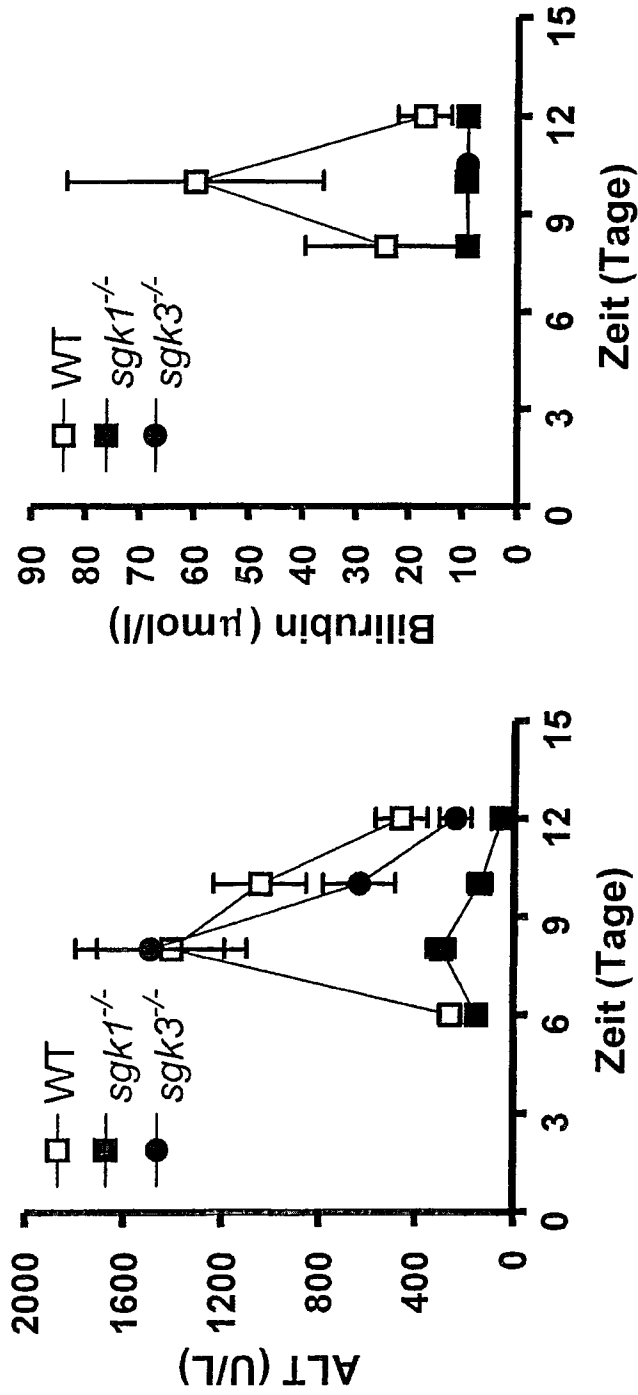


Fig. 4

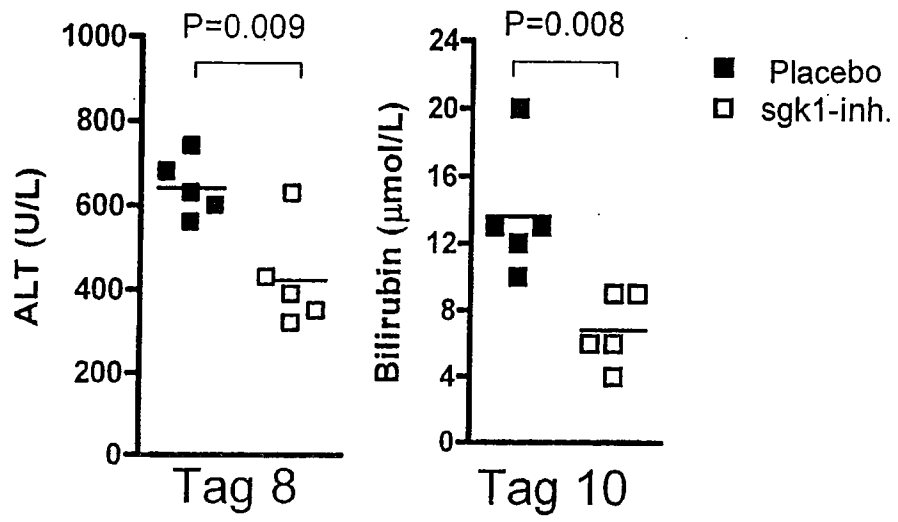


Fig. 5

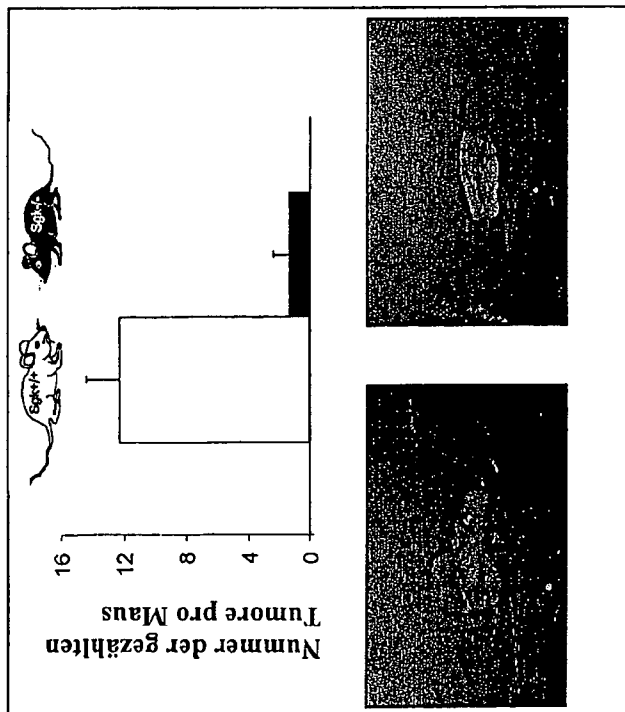


Fig. 6.

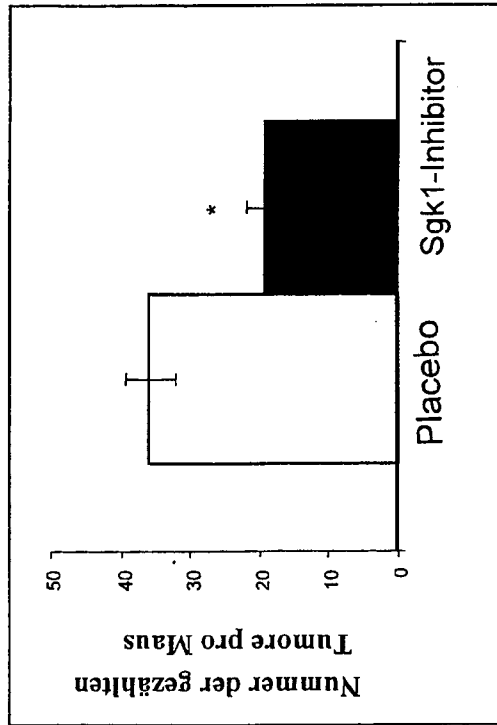


Fig. 7

Fig. 8

Syntheseschema EMD 638683

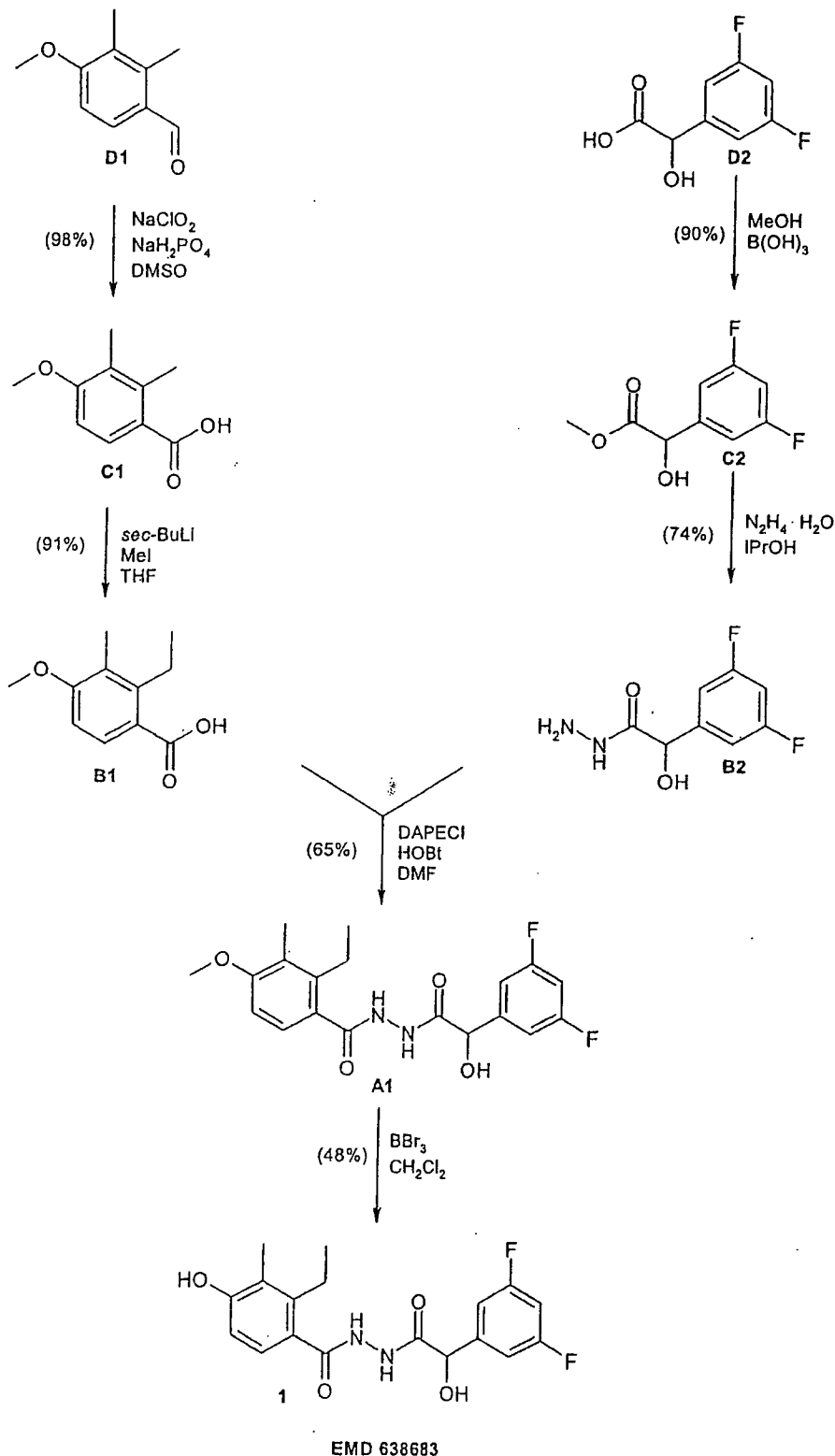
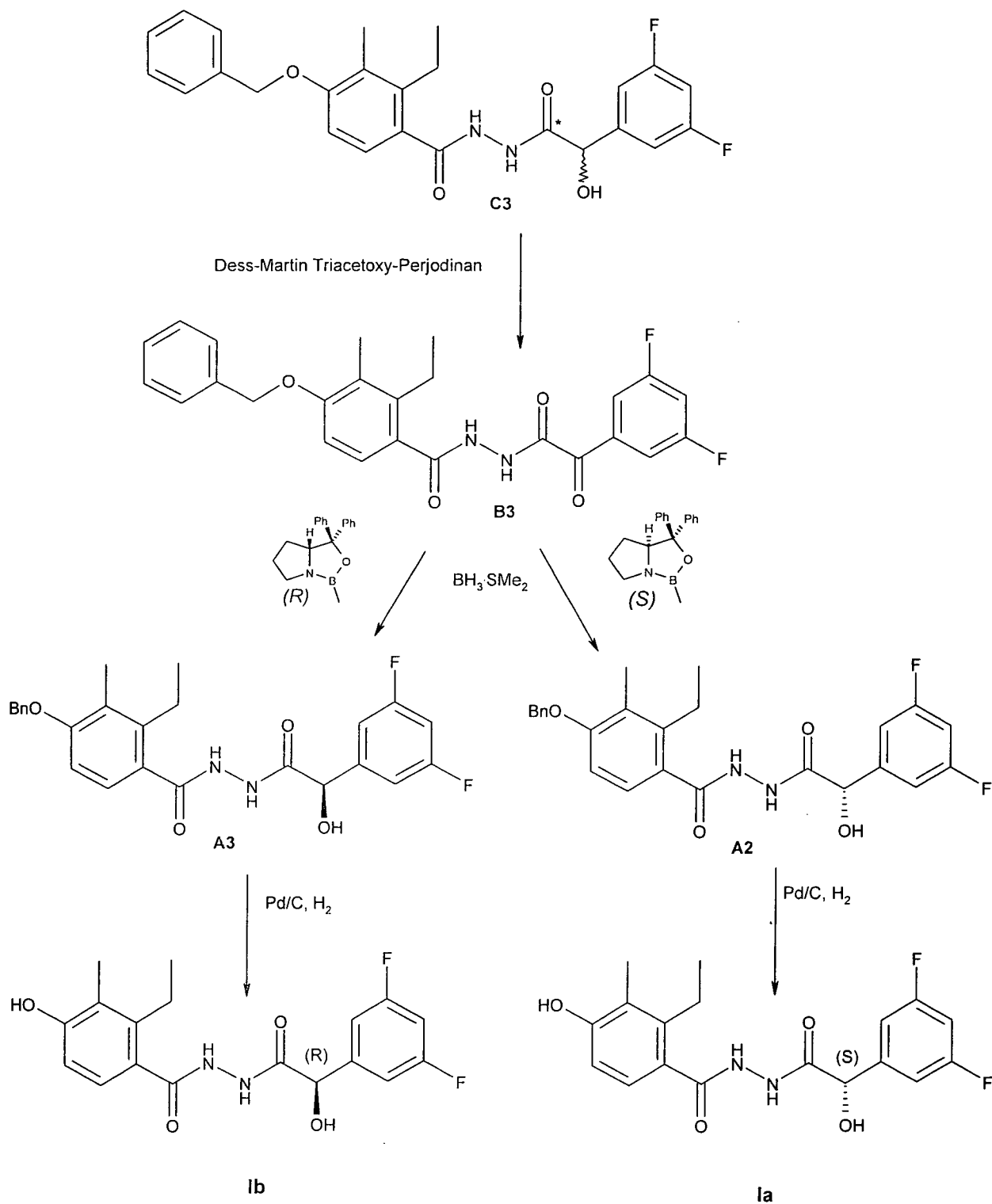


Fig. 9:



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/001099

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C243/38 A61K31/166

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/093264 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; GERICKE ROLF [DE]; KLEIN MARKUS [DE]; MEDERSKI) 23 August 2007 (2007-08-23) page 47, line 1 - line 10; claims 1,20-29; example A23	1-6
A	WO 96/17840 A (AGREVO UK LTD [GB]; DOELLER UWE [DE]; BRAUN PETER [DE]; SACHSE BURKHAR) 13 June 1996 (1996-06-13) page 27; example 101	1-3
A	WO 2005/037773 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; GERICKE ROLF [DE]; BEIER NORBERT [DE]; POESCHK) 28 April 2005 (2005-04-28) claims 1,6-14	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* &amp; \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 Juni 2009

Date of mailing of the international search report

15/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/001099

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007093264 A	23-08-2007	AR 059488 A1	09-04-2008
		AU 2007214798 A1	23-08-2007
		CA 2642232 A1	23-08-2007
		CN 101374800 A	25-02-2009
		DE 102006006648 A1	23-08-2007
		EP 1984324 A1	29-10-2008
		KR 20080096824 A	03-11-2008
-----	-----	-----	-----
WO 9617840 A	13-06-1996	AU 4265596 A	26-06-1996
WO 2005037773 A	28-04-2005	AU 2004281906 A1	28-04-2005
		BR PI0415119 A	28-11-2006
		CA 2542106 A1	28-04-2005
		CN 1863764 A	15-11-2006
		DE 10346913 A1	04-05-2005
		EP 1670751 A1	21-06-2006
		JP 2007509037 T	12-04-2007
		KR 20070029106 A	13-03-2007
		MX PA06003789 A	14-06-2006
		US 2008214674 A1	04-09-2008
		US 2007060646 A1	15-03-2007
ZA 200603631 A	31-01-2007		
-----	-----	-----	-----

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2009/001099

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
INV. C07C243/38 A61K31/166

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07C A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/093264 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; GERICKE ROLF [DE]; KLEIN MARKUS [DE]; MEDERSKI) 23. August 2007 (2007-08-23) Seite 47, Zeile 1 - Zeile 10; Ansprüche 1,20-29; Beispiel A23	1-6
A	WO 96/17840 A (AGREVO UK LTD [GB]; DOELLER UWE [DE]; BRAUN PETER [DE]; SACHSE BURKHAR) 13. Juni 1996 (1996-06-13) Seite 27; Beispiel 101	1-3
A	WO 2005/037773 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; GERICKE ROLF [DE]; BEIER NORBERT [DE]; POESCHK) 28. April 2005 (2005-04-28) Ansprüche 1,6-14	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
26. Juni 2009	15/07/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Voyiazoglou, D
--	---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/001099

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007093264 A	23-08-2007	AR 059488 A1	09-04-2008
		AU 2007214798 A1	23-08-2007
		CA 2642232 A1	23-08-2007
		CN 101374800 A	25-02-2009
		DE 102006006648 A1	23-08-2007
		EP 1984324 A1	29-10-2008
		KR 20080096824 A	03-11-2008
WO 9617840 A	13-06-1996	AU 4265596 A	26-06-1996
WO 2005037773 A	28-04-2005	AU 2004281906 A1	28-04-2005
		BR PI0415119 A	28-11-2006
		CA 2542106 A1	28-04-2005
		CN 1863764 A	15-11-2006
		DE 10346913 A1	04-05-2005
		EP 1670751 A1	21-06-2006
		JP 2007509037 T	12-04-2007
		KR 20070029106 A	13-03-2007
		MX PA06003789 A	14-06-2006
		US 2008214674 A1	04-09-2008
		US 2007060646 A1	15-03-2007
		ZA 200603631 A	31-01-2007